

Nouveaux antagonistes non stéroïdiens sélectifs des récepteurs de minéralocorticoïdes dans l'IRC du diabétique de type 2 : des essais à la pratique

www.medscape.org/interview/nonsteroidal-mras-french

Dr Faiez Zannad, MD, PhD : Bonjour, je suis le Dr Faiez Zannad, professeur de thérapeutique et de cardiologie à l'Université de Lorraine à Nancy, en France. Bienvenue dans ce programme intitulé : « Nouveaux antagonistes non stéroïdiens sélectifs des récepteurs de minéralocorticoïdes pour l'insuffisance rénale chronique dans le diabète de type 2 : des essais à la pratique." Je suis aujourd'hui en compagnie de Ian de Boer, professeur de néphrologie et d'épidémiologie et directeur associé de l'institut de recherche sur le rein à Seattle, Washington. Je suis très heureux de vous accueillir, Ian.

Dr Ian de Boer, MD, MS : Merci.

Dr Zannad : La discussion portera sur les antagonistes des récepteurs de minéralocorticoïdes (ARM). Il est important de rappeler à chacun d'où nous venons car, il y a bien longtemps, nous considérons l'aldostérone comme une simple hormone gérant le sodium, le potassium et l'eau. Mais depuis les essais sur l'insuffisance cardiaque (IC) — je suis sûr que tout le monde se rappelle de l'essai RALES, puis des essais EPHESUS et EMPHASIS avec l'éplérénone, tous portant sur l'insuffisance cardiaque, et le dernier avec la spironolactone pour traiter l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP), nous disposons de nombreuses preuves indiquant que ces médicaments sont très efficaces en cas d'IC. Nos connaissances sur ces classes de médicaments ont fortement évolué, c'est pourquoi la compréhension de leur mécanisme d'action porte aujourd'hui sur l'inflammation et la fibrose. Il était nécessaire d'améliorer et d'ajuster ces médicaments à la fois en termes de sélectivité, de puissance et d'innocuité. C'est la raison pour laquelle nous sommes très heureux de disposer d'un antagoniste non stéroïdien des récepteurs de minéralocorticoïdes, la finérénone, par opposition aux antagonistes stéroïdiens des récepteurs de minéralocorticoïdes, la spironolactone et l'éplérénone.

Même si la principale différence est le fait que l'éplérénone est la moins puissante, en ce qui concerne la sélectivité, la finérénone présente la sélectivité la plus élevée et donc une forte puissance. Et bien sûr, la spironolactone -- nous savons que c'est un promédicament qui doit être activé pour produire des métabolites actifs. La finérénone ne possède pas de métabolites actifs. Elle est efficace par elle-même. L'élément clé est la distribution tissulaire. La distribution dans les reins, le cœur et les vaisseaux est évidemment importante et pourrait véritablement expliquer le mécanisme d'action dans les organes cibles. La finérénone présente une distribution équilibrée entre le cœur et les reins, ce qui est très important. En raison de ces pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différentes, l'innocuité n'est pas la même. Du fait de sa sélectivité élevée, on ne s'attend pas du tout à ce que la finérénone présente des effets secondaires sexuels comme la spironolactone. En raison de cet équilibre entre les reins et le cœur, il existe une augmentation modérée du risque d'hyperkaliémie avec la finérénone, alors que nous savons qu'avec la spironolactone, le risque d'hyperkaliémie est élevé. Bien sûr, l'effet sur la pression artérielle est plus important avec la spironolactone qui est, soit dit en passant, un médicament antihypertenseur alors que la finérénone a un effet modéré sur la pression artérielle.

Et cela est représenté dans le mécanisme d'action, qui est extrêmement important. Nous comprenons beaucoup mieux à présent le fonctionnement du médicament, et cela découle de la compréhension récente du fait que la régulation positive du récepteur de minéralocorticoïdes n'affecte pas seulement la concentration d'aldostérone circulant dans le sang (qui est importante), mais également la suractivation et la régulation positive dans plusieurs états pathologiques, dont l'insuffisance rénale chronique (IRC). Comme cette régulation positive produit des signaux pro-inflammatoires et de fibrose, on peut s'attendre à ce que les ARM puissent atténuer ces différentes voies d'inflammation et de fibrose, conduisant à l'évolution de l'IRC et des maladies cardiovasculaires en général. Il s'agit donc d'un nouveau contexte très important dans lequel ces nouveaux ARM [non stéroïdiens] doivent être compris sous un angle différent, avec un nouveau mécanisme d'action, une puissance et une sélectivité plus élevées et sans conteste un meilleur profil d'innocuité. J'aimerais vraiment que Ian de Boer nous parle de l'efficacité et de l'innocuité en s'appuyant sur les résultats d'essais récents. Je sais qu'il y a deux essais importants, FIDELIO et FIGARO, qui ont été examinés dans l'analyse FIDELITY. Ian ?

Dr de Boer : Merci Dr Zannad. Je suis heureux d'examiner les données cliniques qui fournissent des recommandations sur les bénéfices, les risques et les applications de la finirénone. Vous avez raison, le programme concernant la finirénone consiste actuellement en deux essais publiés, les essais FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD dans lesquels des personnes atteintes de diabète de type 2 (DT2) ont été recrutées, avec une IRC définie par l'albuminurie, un rapport albumine/créatinine de 30 mg/g ou plus et un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de 25 ml/min/1,73 m² ou plus. Tous les participants étaient traités avec la dose maximale tolérée d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) à l'inclusion et présentaient une concentration normale de potassium. Chacun des deux essais avait déjà été publié dans le *New England Journal of Medicine*, et nous allons nous intéresser à présent plus précisément à leurs analyses combinées.

Les résultats individuels de FIDELIO-DKD sont présentés ici. Voici le risque d'insuffisance rénale, de diminution durable de 40 % du DFGe par rapport à l'inclusion ou de décès d'origine rénale. Le critère d'évaluation composite pour les reins était significativement réduit de 18 % avec la finirénone par rapport au placebo. Le critère d'évaluation composite cardiovasculaire secondaire comprenait les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde (IDM) non mortels, les AVC non mortels et les hospitalisations dues à une insuffisance cardiaque (HHF, hospitalization for heart failure). Il était réduit de 14 %, ce qui est également significatif d'un point de vue statistique.

Dans l'essai FIGARO-DKD, la finirénone comparée à un placebo a significativement réduit le critère d'évaluation composite principal – qui était le même que le critère d'évaluation secondaire de FIDELIO-DKD – de 13 %, et présentait également une tendance vers une diminution des résultats composites du rein, examinés comme un critère d'évaluation secondaire.

Avec deux essais individuels positifs, on dispose maintenant d'une nouvelle analyse appelée FIDELITY qui est une analyse regroupée au niveau des patients individuels des deux essais cliniques. Pourquoi cette analyse est-elle importante ? Tout d'abord, en rassemblant tous ces patients, on dispose d'une très grande étude, de 13 000 patients ou plus, randomisés pour recevoir de la finirénone ou un placebo. Cela nous donne les estimations les plus précises des effets et des risques de la finirénone comparée au placebo et nous permet d'effectuer certaines analyses importantes de sous-groupes. Lorsqu'on rassemble ces deux essais, une fois encore, 13 000 participants recrutés, tous atteints de DT2 et d'IRC, traités par la dose maximale tolérée d'inhibiteurs du SRAA et avec une concentration normale de potassium sérique. Vous pouvez voir les critères d'éligibilité, selon la carte KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), au milieu ici, qui montre que tous les patients avaient de l'albuminurie et tous avaient un DFGe > 25 ml/min/1,73 m². En utilisant cette vaste population combinée, l'analyse FIDELITY a étudié à nouveau les critères d'évaluation composites cardiovasculaire et rénal, ce dernier étant défini comme un doublement de la créatinine sérique, la durée écoulée jusqu'à une insuffisance rénale ou un décès d'origine rénale.

Que voyons-nous dans l'analyse combinée ? Eh bien, nous voyons une population de 65 ans d'âge moyen, avec une durée moyenne de DT2 de 15 ans, une hémoglobine A1c (HbA1c) moyennement contrôlée et une pression artérielle élevée. Près de la moitié des patients présentaient des preuves de maladie cardiovasculaire à l'inclusion. Il est important de remarquer qu'il y avait des minorités, mais qu'il restait malgré tout des nombres importants de personnes traitées par un agoniste des récepteurs du peptide 1 de type glucagon (GLP-1) ou par un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) à l'inclusion. Donc une certaine possibilité dans le groupe associé combiné de regarder l'interaction avec ces autres médicaments importants pour le traitement du DT2.

Qu'a montré l'analyse regroupée FIDELITY ? Voici le critère d'évaluation composite cardiovasculaire. Si l'on regarde les deux essais ensemble, il y avait une diminution significative de 14 % (HR : 0,86 ; IC à 95 % : 0,78 à 0,95 ; P = 0,0018) de ce critère d'évaluation cardiovasculaire composite de décès d'origine cardiovasculaire, d'IDM non mortel, d'AVC non mortel ou de HHF. Si l'on regarde les composantes du critère d'évaluation composite, le critère d'évaluation le plus significativement ou le plus fortement réduit était les HHF. Le Dr Zannad a remarqué l'importance de l'antagonisme du récepteur de minéralocorticoïdes pour l'insuffisance cardiaque en général. Dans la population FIDELITY, de fait, l'insuffisance cardiaque était fortement réduite, en particulier grâce à l'utilisation de finirénone comparée au placebo. J'ai mentionné les analyses de sous-groupes et leur regroupement – la puissance statistique était supérieure à celle d'un essai individuel pour étudier des sous-groupes spécifiques. Vous pouvez voir ici que les bénéfices sur les critères d'évaluation cardiovasculaires pour la finirénone étaient similaires dans les différentes catégories à l'inclusion de DFGe et d'albuminurie et, en fait, étaient également similaires avec ou sans utilisation d'inhibiteurs du SGLT2 ou d'agoniste du récepteur de GLP-1 à l'inclusion, ce qui suggère que la finirénone peut être combinée avec l'un ou l'autre de ces médicaments pour améliorer les critères d'évaluation cardiovasculaires.

Qu'en est-il du critère d'évaluation composite rénal ? C'est une fois encore le doublement de la créatinine sérique, la durée écoulée jusqu'à une insuffisance rénale ou au décès d'origine rénale. En combinant les deux analyses, ce critère était réduit de 23 % (HR : 0,77 ; IC à 95 % : 0,67 ; 0,88 ; P = 0,0002), ce qui était statistiquement hautement significatif dans l'analyse regroupée. Et en regardant les composantes du critère d'évaluation composite rénal, elles étaient toutes réduites significativement, notamment le doublement de la créatinine sérique ou une diminution de 57 % du DFGe ainsi que l'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant un traitement par dialyse qui était significativement réduite. C'est bien sûr le critère d'évaluation le plus complexe et le plus important sur le plan clinique pour éviter une maladie rénale.

Qu'en est-il des effets indésirables ? Dans la population combinée, il y a eu une modeste diminution de la pression artérielle sous finirénone par rapport au placebo, qui était probablement insuffisante pour la considérer comme responsable des bénéfices observés. Il n'y avait pas d'effets secondaires sexuels réels, comme prévu, comme l'a indiqué le Dr Zannad. Il y avait une augmentation du risque d'hyperkaliémie, survenant chez environ 14 % des participants ayant reçu de la finirénone, mais la diminution ou la nécessité d'interrompre la finirénone en raison d'une hyperkaliémie a été observée chez moins de 2 % des participants. Nous avons donc un résumé des données cliniques et, Dr Zannad, d'après ces données cliniques, j'aimerais vous demander, en 2021, pour quels patients pensez-vous que la finirénone soit un traitement complémentaire approprié ?

Dr Zannad : Vous venez de nous montrer les indications néphrologiques. Elles sont vraiment importantes, parce qu'on savait que les patients atteints d'IRC présentaient une suractivation des récepteurs de minéralocorticoïdes, mais il y avait une sorte de réticence de la part des néphrologues à utiliser la spironolactone ou l'éplérénone dans ce contexte en raison du risque d'hyperkaliémie et d'une diminution potentielle de la fonction rénale, au moins dans les essais sur l'insuffisance cardiaque. Désormais, grâce à ces données fournies par FIDELITY et au recrutement de patients avec un DFGe moindre ou une IRC, et en attendant l'essai FINEARTS qui va bientôt paraître sur l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, nous disposons d'indications pour les reins et, tout d'un coup, du point de vue cardiologique, il est important de disposer d'un traitement cardiovasculaire protecteur en cas d'IRC. Nous savons que la plupart des patients atteints d'IRC ont été exclus des essais sur la prévention cardiovasculaire en général. C'est formidable de savoir que des patients présentant des risques cardiovasculaires et une IRC peuvent désormais voir leur risque lié à l'IRC diminuer significativement. Mais je suis sûr que ce dialogue entre les reins et le cœur est très important. Vous avez également votre point de vue de néphrologue au sujet des indications.

Dr de Boer : Absolument. Je pense quasiment la même chose que vous. De mon point de vue, l'une des choses stupéfiantes à propos de ces essais est l'utilisation de l'albuminurie comme critère d'éligibilité. L'albuminurie persistante est l'une des caractéristiques de l'insuffisance rénale chronique. Comme vous l'avez noté, elle est étroitement associée à la fois au risque d'insuffisance rénale chronique évolutive, à l'insuffisance rénale, mais aussi au risque cardiovasculaire, y compris au risque d'insuffisance cardiaque. Je pense donc qu'il est très important de continuer à rechercher l'albuminurie dans tous les contextes cliniques pertinents, notamment en médecine générale, endocrinologie et cardiologie, de reconnaître que les patients avec une albuminurie présentent un risque élevé d'évolution de leur insuffisance rénale et de maladies cardiovasculaires et que nous disposons désormais d'agents qui peuvent être utilisés pour réduire ce risque tels que la finirénone.

À mon avis, il est également très important de remarquer que, dans l'analyse FIDELITY, la finirénone semble avoir un effet additif sur nos traitements existants comme les inhibiteurs de SGLT2 et les agonistes des récepteurs de GLP-1. Je voudrais vous poser une question supplémentaire, Dr Zannad, si nous avons le temps. Cela concerne l'hyperkaliémie, car c'est ce qui inquiète fortement les personnes qui prescrivent des antagonistes des récepteurs de minéralocorticoïdes en général. Que pensez-vous du risque d'hyperkaliémie dans ce cas, à qui prescririez-vous de la finirénone et comment serait-il possible d'atténuer ce risque ?

Dr Zannad : C'est vraiment une question très importante, car nous devons utiliser au mieux ce traitement et nous savons que la limitation la plus importante de l'utilisation des antagonistes stéroïdiens des récepteurs de minéralocorticoïdes était l'inquiétude concernant l'hyperkaliémie. Mais les préoccupations relatives à l'hyperkaliémie étaient encore plus problématiques d'ailleurs. Pour commencer, nous devons vraiment insister sur le fait que l'hyperkaliémie est très fréquente chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Jusqu'à 30 % des patients peuvent, à tout moment, présenter une hyperkaliémie, certainement davantage en cas d'IRC et plus encore en cas d'IRC associée à une insuffisance cardiaque. Dans le cas du diabète, il existe un risque élevé d'hyperkaliémie et

d'hypertension résistante également. Et nous savons que l'hyperkaliémie, du moins dans ce contexte, est durable. Ce contexte dans lequel nous utilisons des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II). Tous ces médicaments augmentent réellement le risque d'hyperkaliémie, en particulier si vous commencez à les associer. En ajoutant un ARM à ces médicaments, vous serez confronté au risque le plus élevé d'hyperkaliémie, mais pourquoi s'inquiéter ? Cela a été associé à une augmentation du taux de décès, certainement plus en tant que marqueur qu'en tant que facteur de risque, car nous savons que l'hypokaliémie – une concentration faible de potassium – est un facteur de risque. L'hyperkaliémie en tant que telle semble davantage être un marqueur de risque, mais elle est associée à des arythmies potentiellement mortelles et nous devons vraiment l'éviter autant que possible. C'est la raison pour laquelle il existe plusieurs méthodes pour atténuer ce risque, le prédire et prendre en charge le risque d'hyperkaliémie.

Il faut commencer par éliminer les facteurs de risque et proposer le traitement seulement aux patients qui en ont besoin. Fournir des conseils diététiques, vous faites ça systématiquement. En néphrologie, vous vous asseyez avec le patient, vous lui expliquez le potassium et les aliments riches en potassium. On ne le fait pas souvent en cardiologie. Nous devons apprendre comment conseiller à nos patients d'éviter les aliments riches en potassium, mais le problème principal est une surveillance régulière du potassium sérique. Nous devons comprendre que cela concerne non seulement la population cible, mais que l'utilisation de plusieurs traitements présentant un certain risque accru d'hyperkaliémie implique de surveiller tout le monde de manière régulière pour vérifier les concentrations de potassium lorsqu'on utilise ce traitement. Cela nous permettrait bien sûr d'optimiser la posologie et de minimiser le risque d'hyperkaliémie. Adaptez simplement la posologie. En cas d'hyperkaliémie avec un potassium supérieur à 6 [mmol/L], vous pouvez réfléchir, arrêter temporairement et reprendre, car les épisodes d'hyperkaliémie sont réversibles, peuvent être pris en charge. Cela n'implique pas d'arrêter définitivement le traitement. Vous pouvez ajuster la posologie en la divisant par deux si la concentration de potassium est comprise entre 5,5 et 6 [mmol/L], par exemple. Enfin, nous disposons en outre de chélateurs de potassium qui peuvent effectivement aider les patients présentant une hyperkaliémie récidivante, au lieu de les priver de ces traitements vitaux et de ces traitements protecteurs. Il vaut mieux poursuivre le traitement et, si nécessaire, utiliser ces chélateurs de potassium de manière chronique en plus. Ian, après cette discussion, quels seraient les messages à retenir pour les cliniciens ?

Dr de Boer : C'est formidable de disposer d'une nouvelle classe de médicaments, d'un nouvel antagoniste non stéroïdien des récepteurs de minéralocorticoïdes qui améliore encore les résultats cliniques cardiovasculaires et rénaux en plus du traitement standard. Je pense qu'on remarque que les risques rénaux et cardiovasculaires sont tous deux réduits avec la finéronone chez les personnes ayant un risque élevé en raison de l'albuminurie résiduelle due à leur traitement de fond. Et vous avez clairement parlé du risque d'hyperkaliémie. C'est bien réel mais, lorsque vous sélectionnez les participants de manière appropriée et que vous surveillez et traitez l'hyperkaliémie correctement, ce risque peut être atténué pour profiter de ces bénéfices à long terme. Quel est votre avis ? Selon vous, que faut-il retenir de ces études ?

Dr Zannad : Chez les patients atteints d'IRC, en particulier puisque la plupart d'entre eux présentent un risque cardiovasculaire associé, ajouter un médicament pour atténuer à la fois la baisse de la fonction rénale et l'albuminurie et améliorer la prévention cardiovasculaire, c'est en quelque sorte faire d'une pierre deux coups. Cela est particulièrement vrai dans le cadre d'une amélioration de la sécurité de ces classes de médicaments. C'est donc une addition très importante. Ce sont les principaux éléments que nous avons le plaisir de partager avec vous aujourd'hui. J'espère que ce programme a bien détaillé cette nouvelle addition très importante pour la prévention cardiovasculaire et la prévention de l'IRC dans cette population à risque très élevé. J'aimerais sincèrement vous remercier, Ian, pour cette discussion passionnante. Et merci à vous tous.

Il s'agit d'une transcription littérale qui n'a pas été révisée

Avis de non-responsabilité

Ce document est rédigé à des fins exclusivement éducatives. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera octroyé après la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, consultez le site www.medscape.org/viewarticle/965069

Pour toute question sur le contenu de cette activité, veuillez contacter le responsable de cette FMC à l'adresse suivante : CME@webmd.net.

Pour obtenir une assistance technique, veuillez nous contacter à l'adresse suivante : CME@medscape.net.

L'activité de formation présentée ci-dessus peut comporter des simulations de scénarios basés sur des cas. Les patients décrits dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec des patients réels n'est voulue ou ne doit être supposée.

Le support présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de WebMD Global, LLC ou des sociétés qui financent les programmes de formation sur medscape.org. Ces supports sont susceptibles de traiter de produits thérapeutiques dont l'utilisation n'a pas encore été autorisée en Europe par l'Agence européenne des médicaments, ainsi que de certaines utilisations hors indications de produits autorisés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant l'utilisation de tout produit thérapeutique ayant fait l'objet d'une discussion. Les lecteurs sont tenus de vérifier toutes les informations et données présentées avant de traiter des patients ou d'utiliser une thérapie décrite dans cette activité de formation, Medscape Education © 2021 WebMD Global, LLC.